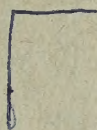


1960



Ute Grieg



UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEDEUTUNG
DER MUNDSTREPTOKOKKEN BEI DER INFEKTABWEHR
GEGENÜBER A-STREPTOKOKKEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

UTE GIEG

Nierstein/Rhein

Mainz 1961

Dekan: Dr. Dr. Hermann
Referent: Dozent Dr. v. Wasielewski
Korreferent: Prof. Dr. Kliewe
Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64 - 66

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0108

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEDEUTUNG DER MUNDSTREPTOKOKKEN BEI DER INFEKTABWEHR GEGENÜBER A-STREPTOKOKKEN

Es ist bekannt, daß pathogene Keime, auch bei experimenteller Verabreichung, nicht immer zum Infekt führen. Das liegt einmal am Keim selbst, und zwar an seinem Virulenzverhalten (KLIEWE, v. WASIELEWSKI, 23), zum andern an der spezifischen und unspezifischen Abwehrsituation des Wirtes. Die spezifischen Abwehrmechanismen (Antikörperimmunität) resultieren nach Impfungen oder durchgemachten Infektionen. Die unspezifische Abwehr wird mit verschiedenen Stoffen und Stoffgruppen sowie daraus resultierenden Funktionszuständen in Verbindung gebracht. Erwähnt seien die Opsonine, Alexine im Serum (ECKER u. a. Zit: 33) das Lysozym (FLEMING Zit.: 9), die Leukozyten, vermutlich auch Sekrete der inneren und äußeren Körperoberfläche, bei welchen DOLD (12, 13) die sogen. Inhibine postuliert. Vor allem aber kommt dem in jüngster Zeit von PILLEMER (28, 29, 30, 31) entdeckten Properdin, einem Serumfaktor, in diesem Zusammenhang große Bedeutung zu. Wie schon erwähnt rechnen zu den unspezifischen Abwehrfunktionen des Organismus auch die Schutzmechanismen, die man auf der Körperoberfläche vor allem auf den Schleimhäuten, nachgewiesen hat. Diese scheinen aber nach Untersuchungen verschiedener Autoren in engem Zusammenhang mit der jeweils dort anzutreffenden Standortflora zu stehen. Diese wechselt jedoch je nach dem chemischen und physikalischen Milieu der Körperoberfläche (LAMMERS 24). So finden sich auf der Haut vorwiegend Staphylokokken, im unteren Darmtrakt Anaerobier und Bakterien der Coligruppe, auf der Konjunktivalschleimhaut Streptokokken und Staphylokokken vom Typ des *Staphylococcus albus*, mitunter auch Xerosebakterien, in der Vagina Döderlein'sche Stäbchen usw. Im Nasen-Rachenraum stellen die vergrünenden Streptokokken den Hauptanteil der dort vorherrschenden Flora. Daneben finden sich auch Milchsäurestäbchen und gelegentlich Staphylokokken, sowie Bakterien der Catarrhalisgruppe und eine nicht geringe Anzahl Anaerobier.

Für pathogene Keime bilden die oben erwähnten Abwehrmechanismen auf den Schleimhäuten, die sowohl vom Chemismus als auch von der Standortflora der Schleimhäute gebildet werden, ein nicht zu unterschätzendes Hindernis, so daß - abhängig von der Menge und dem Virulenzgrad der Erreger - diese den Schutzwall nicht ohne weiteres durchdringen können. Oberflächendurchtrennende Wunden und Perforationen usw. sind daher bes. infektionsgefährdet.

Bei den unspezifischen Abwehrmechanismen spielt offensichtlich die sogenannte physiologische Körperflora eine große Rolle. Dies umso mehr, als man schon bald nach Beginn der bakteriologischen Ära antagonistische Phänomene zwischen verschiedenen Keimgruppen beobachten konnte.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es nun festzustellen, ob in vivo und vitro die regelmäßig in der physiologischen Mundflora vorkommenden vergrünenden Streptokokken eine Schutzfunktion in oben erwähntem Sinne, und zwar speziell gegenüber pathogenen Streptokokken, vor allem der serologischen Gruppe A, ausüben. Dies scheint insofern nicht ohne Interesse, als Infekte mit Streptokokken der serologischen Gruppe A relativ häufig im Mund-Rachenraum, z. T. lokal beschränkt, wie Tonsillitiden, Pharyngitiden, z. T. mit einer Tendenz zur Generalisation, wie Angina, Scharlach usw. auftreten. Andererseits scheinen künstlich in den Nasen-Rachenraum eingebrachte, vor allem avirulente haemolysierende Streptokokken der genannten Gruppe, sich nicht ohne weiteres festsetzen können, da man, wie wir selbst experimentell beobachten, s. u., die applizierten Keime nach einer gewissen Zeit hier nicht mehr beobachten kann. Es erhebt sich also zusätzlich die Frage, ob - wenn überhaupt ein Antagonismus zwischen den vergrünenden Streptokokken und den hämolysierenden Streptokokken festgestellt werden kann - dieser bei avirulenten resp. virulenten Fremdkkeimen differiert.

Bevor wir uns mit dem speziellen Problem beschäftigen sollen einige hiermit in Zusammenhang stehende Fragen erörtert werden. Je Erörterung der Schleimhautschuttfunktion, insbes. die der Mundhöhle muß auf die von DOLD (10, 11, 12, 13) entdeckten Inhibine und Mutine hingewiesen werden. Während die Schutzfunktion der hier angetroffenen Leukozyten außer Zweifel steht, ist über die Funktion und Herkunft der Inhibine viel diskutiert worden. So haben DOLD und WEIGMANN (Zit.: 11) schon im Jahre 1932 berichtet, daß der Speichel eine hemmende und antibakterielle Wirkung entfaltet. DOLD führte dies auf einen besonderen Stoff zurück, den er "Inhibin" nannte. Andere Autoren, wie z. B. PRICA (32), nahmen an, daß die Speichelbakterien eine antagonistische Wirkung besitzen. Diese Auffassung vertraten auch MÜHLENBACH, WEIGMANN und HÖLZL (Zit.: 21), die eine antagonistische Wirkung der vergrünenden Streptokokken gegenüber Diphtheriebazillen und Staphylokokken nachweisen konnten. Auch HEGEMANN (21) sprach immer wieder von einem Antagonismus des Streptococcus salivarius gegenüber Fremdkkeimen und nannte den von ihm gefundenen Stoff aus dem oben erwähnten Streptococcus ein "autochthones menschliches Antibiotikum". Folglich gäbe es, nach HEGEMANN, ohne den Streptococcus salivarius keine Hemm-

wirkung im menschlichen Speichel. Er stellte fest, daß die antagonistischen Kokken = vergrünende Streptokokken in jedem Frischspeichel vorhanden sind, und die hemmende Wirkung des Speichels verlorengeht, wenn diese Kokken vernichtet werden.

Hiergegen sprechen die Versuche DOLD's (10) an steril entnommenem Sekret der Glandula submaxillaris des Hundes. Dieser sterile Submaxillarspeichel zeigte eine Inhibinwirkung gegenüber Luftkeimen, Bact. diphtheriae und einigen anderen Keimen. Auch die Befunde an steril entnommener Trachealschleimhaut des Kaninchens sprachen für die Existenz der DOLD'schen Inhibine. DOLD (13) beimpfte die Trachealschleimhaut mit B. prodigiosus und B. anthracis und konnte erst nach 2 - 3 tägiger Bebrütung eine Wachstumsvermehrung beobachten. Bei devitalisierter Trachealschleimhaut dagegen trat nach 24 stündiger Bebrütung schon eine Wachstumsvermehrung auf. DOLD schließt daraus, daß die normale Trachealschleimhaut Inhibine besitzt, die in vivo zu einer Dauerwirkung führen. In seiner Veröffentlichung "der bakterienantagonistische Anteil von der keimschädigenden Wirkung des Speichels", vertritt DOLD (11) die Auffassung, daß sekundär auch ein Bakterienantagonismus im Speichel wirksam sein kann, primär aber die Inhibine verantwortlich sind für dessen keimschädigende Wirkung.

Wenn also vieles darauf deutet, daß die Standortflora hierbei eine große Rolle spielt, so gilt die nächste Frage dem Problem warum diese Flora so konstant ist. Entscheidend sind sicher die hier herrschenden optimalen Wachstumsverhältnisse für die angetroffenen Keimarten. Schon der p H-Wert von 6,0 - 7,5 übt einen beträchtlichen Einfluss auf die Bakterienflora aus und zwar für das Selektions- und Ansiedlungsvermögen für Keime, die das neutrale und schwach saure Milieu bevorzugen. So zeigte LAMMERS (24) vor kurzem, daß sich bei geringer Verschiebung des p H-Wertes nach der sauren Seite hin die Streptokokken vermehren, während im schwach alkalischen Milieu die Staphylokokken vorherrschen. Im stärker alkalischen Bereich kann es zur Ansiedlung von standortfremden Keimen wie Proteolytikern (B. proteus u. a.) kommen, während im stark sauren Milieu säuretolerante Keime, wie Milchsäurestäbchen dominieren. Die Reaktion des Speichels wird vor allem durch zwei Faktoren beeinflusst, einmal durch den Alkalireichtum der Drüsensekrete, zum andern durch die vergärbaren Kohlenhydrate, die in der Mundhöhle haften. Außerdem ist noch die Art der Nahrung an der Säure-Basen-Regulation beteiligt (LAMMERS, 25). Auch der in der Mundhöhle vorherrschenden Temperatur wird man als Milieufaktor bezüglich des Keimwachstums eine nicht geringe Bedeutung beimessen müssen, worauf BORMANN (8) in letzter Zeit erneut hingewiesen hat. Daneben finden die Mikroorganismen alles an Eiweißstoffen, Kohlehydraten und Mineralien, was sie zu ihrem Aufbau brauchen.

Die Konstanz der Flora wird auf die oben erwähnten Faktoren zurückzuführen sein. Für die Verhinderung der Ansiedlung von Fremdkeimen sind neben den für sie ungünstigen Lebensbedingungen vorwiegend noch die korpuskulären und humoralen Abwehrmechanismen und evtl. die Stoffwechselprodukte der Standortflora wie H_2 O_2 und bestimmte antibiotische Stoffe verantwortlich. Inwieweit letzteren eine wirkliche Bedeutung zukommt ist jedoch noch nicht geklärt. Jedenfalls kann die Konstanz der Keimflora als Folge eines aufeinander eingestellten sich gegenseitig bedingenden Wechselspieles zwischen Schleimhautmechanismus und Keimbesiedlung bei den Abwehrfunktionen mitverantwortlich sein. Alles was hier störend eingreift kann also u. U. das Abwehrsystem der Schleimhaut schwächen. So z. B. wenn sich das Milieu auf Grund von Stoffwechseländerungen, Temperaturverschiebungen, Mineralhaushaltsverlagerungen oder in Form differierender Speichelzusammensetzung ändert. Ferner, wenn die Standortflora durch schädigende Einflüsse zerschlagen wird, wie dies bei Antibioticabehandlung geschieht. Die Folge kann die Ansiedlung von Fremdkeimen sein, und / oder die Schwächung der lokalen Abwehrlage. So beobachtet man nach Schädigungen der Mundflora durch Antibiotika häufig das Aufkommen einer standortfremden Flora, etwa von Keimen der Coli-gruppe oder das überschießende Wachstum von Hefen im Nasenrachenraum (CARLSON, HUSMANN, 9).

Der Antagonismus unter verschiedenen Bakterien erscheint unter diesem Gesichtspunkt lediglich als ein Phänomen, das durch das Milieu bedingt wird. Hiernach würde z. B. in einem Populationsraum, in welchen 2 Keime verschiedener Art geimpft werden nur derjenige voll zur Entfaltung kommen, dem das angetroffene Milieu die günstigsten Lebenschancen, wie Nährstoffe, Temperatur, pH, usw. bietet. Der andere wird früher oder später unterdrückt werden.

Neben dieser Möglichkeit des Bakterienantagonismus gibt es eine zweite deren Ursache in Substanzen zu suchen ist, die von der einen Keimart gegen die andere gebildet werden. Solche können das Wachstum vollständig hemmen, oder den Keim sonst in seinen vitalen Funktionen entscheidend beeinflussen. Bei den vergrünenden Streptokokken der Mundhöhle werden beide antagonistischen Mechanismen vermutet. Einmal glaubt man, daß sie den Besiedlungsraum aus milieuhängigen Gründen beherrschen, ferner kann man ihr Wasserstoffperoxydbildungsvermögen als Fähigkeit auffassen differente Stoffe zu produzieren und auf diese Weise den von ihnen besiedelten Lebensraum zu beherrschen. An erster Stelle der im Mundrachenraum am häufigsten angetroffenen Keime stehen die vergrünenden Streptokokken, die nach allgemeiner Auffassung mit anderen serologisch nicht klassifizierten Streptokokken der sog. Viridansgruppe zugeordnet werden.

Bezüglich der Nomenklatur, die von verschiedenen Autoren nicht einheitlich gehandhabt wird, schließen wir uns der Namensgebung von SEELEMANN (34), an, der die unten näher bezeichneten, regelmäßig aus der Mundhöhle zu isolierenden Keime als *Streptococcus viridans* bezeichnet.

Zur Charakterisierung dieser Keime ist folgendes festzustellen. Der *Streptococcus viridans* kommt mit großer Regelmäßigkeit im Mund-Rachenraum von Warmblütlern vor. Hier tritt er als Epiphyt auf, ohne also pathogenetische Bedeutung zu erlangen. Sein morphologisches Verhalten entspricht in etwa dem aller Streptokokken mit Ausnahme der Enterokokken, die sowieso im Rahmen der Streptokokkenfamilie eine Sonderstellung einnehmen. Die Keime, die in flüssigen Nährmedien unterschiedlich lange Ketten bilden, finden sich bei Abstrichen oder Abklatschpräparaten aus der Mundhöhle häufig in Diploform oder nur kurzen Ketten vor. Auf der Blutplatte zeigen sie α -, mitunter α_1 - Hämolyse, d.h. Vergrünung. In flüssigen Nährmedien finden wir häufig Wachstum mit klarem Überstand und Bodensatz. Serologisch lassen sie sich, wie alle Vertreter der sog. Viridansgruppe, nicht klassifizieren. Das nachweisbare Nucleoproteidantigen (LANCEFIELD, 21) haben sie mit allen grampositiven Kokken gemeinsam. Der Nachweis des C- Polysaccharidantigens gelingt nicht. Lösliche Hämolsine sind bei *Streptococcus viridans* nicht nachweisbar. Biochemisch lassen sich 5 verschiedene Typen unterscheiden, die im wesentlichen auf dem differenten Raffinose- und Inulinspaltungsvermögen beruhen. Das Temperaturoptimum für den Keim liegt zwischen 35 und 38 Grad Celsius, der End- pH- Wert in einer 1% igen Glukosebouillon nach 10 tägiger Bebrütung zeigt Daten von pH 4,0 bis pH 4,4. Ihr proteolytisches Vermögen ist nur gering, Gelatine wird von ihnen nicht verflüssigt. Kohlenhydratspaltung zeigen sie gegenüber Trehalose, Laktose, Raffinose, Salicyl, Inulin und Aesculin, nicht hingegen gegenüber Sorbit und Mannit. Besonders hervorzuheben ist ihre Fähigkeit auch höhere Polysaccharide zu spalten, eine Eigenschaft, durch die sie bei der Ätiologie der Zahncaries eine Bedeutung erlangen (LAMMERS, 25). Zum optimalen Wachstum des *Streptococcus viridans* gehören, wie Untersuchungen mit halbsynthetischen Nährmedien gezeigt haben, verschiedene Aminosäuren und niedere Peptide, obwohl diese Stoffe ebenso wie die Vitamine des B-Komplexes, nur in geringen Mengen vorhanden sein müssen.

Faßt man die vitalen Funktionen des *Streptococcus viridans* zusammen, so zeigt es sich, daß die Verhältnisse wie man sie in der Mundhöhle antrifft, die Voraussetzungen für einen günstigen Besiedlungsraum zwar bieten, wobei jedoch ökologisch noch einige Fragen offenstehen. So ist allein aus den angetroffenen Bedingungen in der Mundhöhle noch nicht abzuleiten warum dieser Keim mit erstaunlicher Konstanz hier angetroffen wird, da andere Bakterien-

arten von theoretischen Gesichtspunkten aus ebenso die Mundhöhle besiedeln könnten. Ob bestimmte Begleitkeime, vor allem Anaerobier, eine der Voraussetzungen für die Regelmäßigkeit bilden mit der die Viridansstreptokokken in der Mundhöhle angetroffen werden ist bisher noch nicht geklärt. Neben den vergrünenden Streptokokken finden wir im Speichel zahlenmäßig geringer - Staphylokokken und Pneumokokken, Milchsäurebakterien und verschiedene Diplokokken, vor allem aber einige Arten von anaeroben Mikroorganismen. -

Unsere Aufgabe soll es nun sein festzustellen, ob in vivo und vitro ein Antagonismus zwischen den Streptokokken der serologischen Gruppe A und dem *Streptococcus viridans* (SEELEMANN, 34) besteht.

Zuerst wandten wir uns Versuchen in vivo zu, und zwar der experimentellen Mäuseinfektion. Hierbei war es vor allen Dingen wichtig zu wissen welche Keimarten im Respirationstrakt von Mäusen vorhanden sind. Wir entnahmen deshalb bei zehn weißen Mäusen Abstriche von Nasenraum, hinterem Rachenraum, Trachea und Lunge. Gram-Praeparate und Ausstriche auf Blutplatten ergaben folgendes:

Im Nasenrachenraum der Maus befindet sich eine recht einheitliche Flora, die sich in die mehr oder weniger tiefen Trachealbereiche fortsetzt. Die vorherrschende Keimart sind Streptokokken der Viridansgruppe, sowie Keime der Coligruppe. Ferner in etwas geringerem Ausmaße mittel- bis grobkörnige, nicht hämolysierende Staphylokokken, Leptotricheen, fusiforme Stäbchen, Bakterien der Catarrhalisgruppe und Hefen konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenso waren Keime der Acidophilesgruppe in dem von uns untersuchten Tiermaterial nicht aufzufinden. Während die Zusammensetzung der beschriebenen Flora in Rachenabstrichen ziemlich konstant ist, finden wir im Nasenraum vorwiegend Staphylokokken, wobei die anderen Keimarten meist nachweisbar, aber zahlenmäßig etwas geringer vertreten sind.

Hierzu unsere erste Tabelle:

TABELLE I.

Nachgewiesene Keimarten von verschiedenen Partien des
Respirationstraktes von Mäusen (10 Tiere)

	Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr. 1	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+)	kein Wachstum
Tier Nr. 2	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (+++) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (+++) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (vereinzelt)	Streptok. d. Viridansgr. (vereinzelt)
Tier Nr. 3	Streptok. d. Viridansgr. (vereinzelt) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (+) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (vereinzelt) Bakt. d. Coligruppe (+)	

TABELLE I
(Fortsetzung)

	Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr. 4	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (+++)	Streptok. d. Viridansgr. (+++) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+)
Tier Nr. 5	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphiloc. albus. (+++) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (+++) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (vereinzelt) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (vereinzelt)
Tier Nr. 6	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+++) Staphyloc. albus (+) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (vereinzelt) Bakt. d. Coligruppe (vereinzelt)	Streptok. d. Viridansgr. (vereinzelt)

TABELLE I
(Fortsetzung)

	Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr. 7	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (++) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (+++)	Streptok. d. Viridansgr. (+) Bakt. d. Coligruppe (++)	
Tier Nr. 8	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (+++) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (+) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (+) Staphyloc. albus (+) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (vereinzelt)
Tier Nr. 9	Streptok. d. Viridansgr. (++) Staphyloc. albus (+) Bakt. d. Coligruppe (++)	Streptok. d. Viridansgr. (+++) Staphyloc. albus (+) Bakt. d. Coligruppe (+)	Streptok. d. Viridansgr. (vereinzelt) Staphyloc. Bakt. d. Coligruppe (++)	

TABELLE I
(Fortsetzung)

	Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr. 10	Streptok.d. Viridansgr. (+++)	Streptok.d. Viridansgr. (+)	Streptok.d. Viridansgr. (++)	
	Staphyloc. albus (++)	Staphyloc. albus (+)		
	Bakt.d. Coligruppe (++)	Bakt.d. Coligruppe (+)	Bakt.d. Coligruppe (+++)	

Zeichenerklärung: + = geringe Anzahl von Kolonien
 ++ = mäßig viel Kolonien.
 +++ = viel Kolonien

Im Anschluß an diese Voruntersuchung applizierten wir einem Mäusekollektiv von 28 Mäusen die avirulente Form der A-Streptokokken, die wir 24 Stunden in Bouillon von p H 7,0 bebrütet hatten. Wir gaben jeder Maus von dieser Streptokokkenbouillon, mittels Pipette, einen Tropfen in die Nase und 3 Tropfen in die Schnauze. Im bestimmten Zeiträumen (alle 2 Stunden) fertigten wir Abstriche aus Nasenraum, hinterem Rachenraum, Trachea und Lunge der von uns infizierten Mäuse an. Bei der kulturellen und mikroskopischen Untersuchung erhielten wir folgende Ergebnisse:

TABELLE II

Gehalt an A-Streptokokken nach Applikation der
avirulenten Form in die Mäuseschnauze
und -nase

(Wir gaben 3 Trpf. Streptokokkenbouillon per os und 1 Trpf. intranasal pro Maus)

		Zeit	Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr.	1	Ausgangs-	+++	++	++	+++
" "	2	wert	-	+	-	++
" "	3	nach 2 Std.	+++	++	+++	+++
" "	4	" "	+	-	+	+++
" "	5	" 4 Std.	+++	++	+++	+++
" "	6	" "	+++	+	-	-
" "	7	" 6 Std.	+++	+	-	-
" "	8	" "	+++	+	++	+++
" "	9	" 8 Std.	++	-	-	-
" "	10	" "	++	-	-	-
" "	11	" 10 Std.	+++	-	+++	-
" "	12	" "	+	+	++	-
" "	13	" 26 Std.	+++	(+)	-	+++
" "	14	" "	+++	+++	+	-
" "	15	" 28 Std.	++	-	+++	+++
" "	16	" "	+++	-	-	-
" "	17	" 30 Std.	+++	-	+++	++++
" "	18	" "	++	+	+++	++++
" "	19	" 32 Std.	-	-	-	-
" "	20	" "	+	-	-	-
" "	21	" 34 Std.	+++	++++	+++	++++
" "	22	" "	++	-	++++	++++

TABELLE II
(Fortsetzung)

		Zeit	Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr.	23	nach 38 Std.	++++	+++	++++	++++
" "	24	" "	++++	++++	++++	++++
" "	25	" 42 Std.	+	-	-	++++
" "	26	" "	++	-	+	++
" "	27	" 46 Std.	-	-	-	++++
" "	28	" "	++	-	++	++++

Zeichenerklärung:

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| - = kein Wachstum | ++ = mässig viel Kolonien |
| (+) = vereinzelt Kolonien | +++ = viel Kolonien |
| + = geringe Anzahl von Kolonien | ++++ = massenhaft Kolonien |

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß schon 9-10 Stunden nach Verabreichung von avirulenten A-Streptokokken, diese im Rachenraum kaum noch nachgewiesen werden können. Es ist nicht zu entscheiden, ob der Viridansstreptokokkenanteil der Mundflora allein für das Verschwinden der avirulenten A-Streptokokkenstämme verantwortlich ist, oder ob die gesamte Flora mitbestimmend wirkt. Auch dachten wir an die Möglichkeit, daß die A-Streptokokken in einem so flüssigen Medium wie Bouillon zu schnell in die Trachea und Lunge abfließen können, und deshalb die gewählte Versuchsanordnung für die Untersuchungen über den Antagonismus zwischen Viridansstreptokokken und A-Streptokokken im Nasen-Rachenraum ungünstig erscheint. Wir entschlossen uns daher den Versuch mit einem zähflüssigeren Medium (Mucinbouillon), an 14 weißen Mäusen zu wiederholen. Wir nahmen eine 20 Stunden alte Bouillonkultur unserer avirulenten A-Streptokokken, zentrifugierten sie 5 Minuten bei 3000 U/min., gossen die überstehende Flüssigkeit ab und resuspendierten die zurückgebliebenen Keime in 5%iger Mucinbouillon. Der Infektionsmodus und die Auswertung des Versuches waren die gleichen wie bei dem vorausgegangenen Versuch. Ergebnis s. Tab. III.

TABELLE III

Gehalt an A-Streptokokken nach Applikation der
avirulenten Form in die Mäuseschnauze
und -nase

Einmalige Gabe einer A-Streptokokkensuspension in 5%iger Mucinbouillon,
3 Trpf. per os und 1 Trpf. intranasal pro Maus

				Abstriche von:			
				Nasenraum	Hinterer Rachenraum	Trachea	Lunge
Tier Nr.	1	Ausgangs-		++	+	+++	+++
" "	2	wert		+++	-	++	++
" "	3	nach	3 Std.	++	+	++	++
" "	4	"	"	+	-	+	+++
" "	5	"	6 Std.	+	++	+++	+++
" "	6	"	"	+	-	+	+++
" "	7	"	9 Std.	+++	+	-	-
" "	8	"	"	-	+	-	-
" "	9	"	21 Std.	-	-	-	-
" "	10	"	"	++	-	-	-
" "	11	"	24 Std.	+	-	+	-
" "	12	"	"	-	-	-	-
" "	13	"	27 Std.	-	-	-	-
" "	14	"	"	-	-	-	-

Auch hier sieht man, daß die A-Streptokokken nach einigen Stunden aus dem hinteren Rachenraum verschwinden, gleichzeitig aber nicht in so großem Ausmaße wie in vorangegangenen Versuchen in die Trachea und die Lunge abfließen. Letzteres möchten wir auf den Gebrauch von Mucinbouillon zurückführen, da dies etwas dickflüssigere Medium leichter haftet.

Ehe wir zu den Versuchen mit virulenten A-Streptokokken übergangen mußten wir die Viridansstreptokokken der Mäuseschnauze eliminieren oder schädigen, um zu sehen wie sich eine Mundflora ohne diese Streptokokken, im Gegen-

satz zu einer normalen Mundflora gegenüber applizierten A-Streptokokken verhält.

Wir nahmen wasserlösliches Penicillin in einer Dosis von 200 I. E. pro Maus. Zur Verwendung kamen zwei gleich große Tierkollektive zu je 50 Tieren, gleich schwerer, männlicher, weißer Mäuse. Der ersten Gruppe gaben wir 3 Tropfen Penicillinlösung (= 0,1 ml = 100 I. E.), per os und 3 Tropfen Penicillinlösung (= 0,1 ml = 100 I. E.) intranasal. Der zweiten Gruppe spritzten wir die Gesamtdosis (= 0,2 ml = 200 I. E.) intramuskulär. Danach prüften wir sofort und dann alle zwei Stunden Abstriche aus der Mäuseschnauze auf den Gehalt von vergrünenden Streptokokken. S. Tab. IV.

TABELLE IV

Veränderungen der Mäuseschnauzenflora nach Gaben
von Penicillin

	Gruppe I				Gruppe II		
	Penicillin per os/nasal 200 I. E. in 0,2 ml = 3 Trpf. per os u. 3 Trpf. intranasal/Maus				Penicillin intramusk. 200 I. E. / in 0,2 ml/ Maus		
Zeit	Tier Nr.	Viridans- streptok.	E. coli	andere Keim- arten	Viridans- streptok.	E. coli	andere Keim- arten
Aus- gangs- wert	1	+++	+	++	++	-	+
	2	+++	-	++	+++	-	+
	3	+++	-	++	+++	-	(+)
	4	+++	+	+++	+++	+	++
	5	++	-	+++	+++	-	+
	6	+++	+	++	+	-	-
	7	+++	+	+	+++	+	+
	8	+++	-	+	+++	+	+
	9	+++	-	+	+++	+	+
	10	++	-	+	+++	+	+

TABELLE IV
(Fortsetzung)

Zeit	Tier Nr.	Streptok.d. Viridansgr.	E.coli	andere Keim- arten	Streptok.d. Viridansgr.	E.coli	andere Keim- arten
nach	1	-	-	(+)	+	-	+
2 Std.	2	-	+	-	++	-	++
	3	++	-	+	++	-	++
	4	+	-	++	+	-	+
	5	+	-	+	+	-	+
	6	+	-	+	++	-	+
	7	-	-	++	+++	-	+
	8	++	-	+	++	-	++
	9	++	-	-	++	+	++
	10	+	-	++	+	-	+
nach	1	-	-	+	+	+	++
4 Std.	2	-	-	++	++	++	+
	3	-	-	+	+++	+	+++
	4	-	-	+	-	+	++
	5	++	-	+++	++	-	+
	6	-	-	+	++	-	++
	7	+	-	+	+++	-	++
	8	+	-	+	++	-	++
	9	+	+	+	+	-	+
	10	+	-	+	+++	-	++
nach	1	+	-	++	-	-	++
6 Std.	2	(+)	-	++	-	-	+
	3	+	(+)	++	-	-	+++
	4	-	-	++	-	-	++
	5	-	-	+	-	-	+
	6	-	-	+	-	-	+++
	7	-	-	+	-	-	++
	8	-	-	+	-	-	++
	9	-	-	++	-	-	++
	10	-	-	+++	-	(+)	++

TABELLE IV

(Fortsetzung)

Zeit	Tier Nr.	Streptok.d. Viridansgr.	E.coli Viridansgr.	andere Keimarten	Streptok.d. Viridansgr.	E.coli Viridansgr.	andere Keimarten
nach	1	-	-	+	-	-	++
8 Std.	2	-	+	++	-	-	++
	3	-	-	++	-	-	++
	4	-	-	++	-	-	++
	5	-	-	+++	-	-	++
	6	-	-	+++	-	-	++
	7	-	-	-	-	-	++
	8	-	-	-	-	-	++
	9	-	-	++	-	-	++
	10	-	(+)	++	-	+	++

Zeichenerklärung:

- = kein Wachstum

(+) = vereinzelt Kolonien

+ = geringe Anzahl von Kolonien

++ = mäßig viel Kolonien

+++ = viel Kolonien

Andere Keimarten = aerobe, gramnegative Stäbchen, Staphylococcus albus, Enterokokkengruppe.

Diese Versuche zeigten, daß nach 6 bis 3 Stunden die Abstriche der Schleimhaut im Präparat Streptokokken negativ waren. Gleichfalls angelegte Blutplatten zeigten nach 24 stündiger Bebrütung bei 37 Grad Celsius kein Wachstum der Streptokokken. Das Penicillin selbst ist schon nach zwei Stunden mit den entsprechenden Methoden im Blut und in den Gewebsteilen nicht mehr nachweisbar. (v. WASIELEWSKI, mündl. Mitteilung). Die Zusammensetzung der Mäusenschnauzenflora verändert sich erst nach etwa 10-12 Stunden nach der Penicillingabe zu Gunsten der penicillinresistenten Keime. In der Zwischenzeit, etwa von der 6.-12. Stunde, kann man eine Mäusenschnauzenflora nachweisen in der bei qualitativen Untersuchungen der Viridansstreptokokkenanteil fehlt.

Wir nahmen nun ein Tierkollektiv von 45 männlichen, weißen Mäusen gleichen Alters und gleichen Gewichtes und behandelten sie mit Penicillin vor, indem wir 200 I. E. Penicillin intramuskulär injizierten. Sieben Stunden nach der Penicillingabe infizierten wir die Mäuse mit virulenten A-Streptokokken in 5%iger Mucinbouillon. (methodisch verfahren wir wie bei dem oben erwähnten Versuch s. S. 11) mit einem Tropfen in die Nase und drei Tropfen in die Schnauze. Wir wählten den zeitlichen Abstand von der Penicillinbehandlung bis zur Applikation der A-Streptokokken wegen des Sicherheitsfaktors von drei bis vier Stunden. Die Mucinbouillon wurde aus den oben erwähnten Gründen, nämlich wegen des besseren Haftens im Nasenrachenraum verwandt. Die so verabreichte Keimzahl betrug nach vorherigen Zählungen ca. 60-80 Millionen Streptokokkenglieder pro Maus. Zur Kontrolle infizierten wir ein gleich großes, nicht mit Penicillin vorbehandeltes, Tierkollektiv unter gleichen Bedingungen und erhielten folgende Absterbezeiten. S. Tab. V.

Die ersten penicillinvorbehandelten Tiere starben schon nach 21 Stunden, die ersten nicht vorbehandelten Mäuse nach 25 Stunden. Vom Versuchskollektiv starben 68,3% der Tiere, vom Kontrollkollektiv 64,4%. Der Prozentsatz war also praktisch gleich hoch. Eine Auswertung der zeitlichen Absterbeordnung beider Gesamtkollektive war insofern unmöglich, als bei einer so großen Anzahl überlebender Tiere auch eine Umrechnung in Absterbebeschwindigkeiten keine sinnvollen Werte mehr ergeben hätte. Hinzu kommt, daß eine sehr hohe Streuung vorlag, d.h. die Absterbezeiten der ad exitum gekommenen Tiere waren sehr different. Wir haben daher nur die mittleren Absterbezeiten der Versuchstiere errechnet. (Documenta Geigy: "Wissenschaftliche Tabelle", Statistik und Medizin S. 27 - 42) Hierbei betrug die mittlere Absterbezeit des Versuchskollektives $82,6 \text{ Std.} \pm 39,8$, und die des Kontrollkollektives $77,5 \pm 32,1$. Ein Mittelwertsvergleich mit Hilfe des Student Testes ergab, (Methodik: Wiss. Tab. Geigy) wie bei diesen Befunden zu erwarten war, bei einem P von 0,05, daß sich die Werte im Rahmen der Streuung entsprachen. Es bestand also praktisch keine Differenz in der zeitlichen Absterbeordnung zwischen den ad exitum gekommenen Mäusen der beiden Tierkollektive. Alle ad finem gekommenen Tiere wurden von uns sezirt. Unter sterilen Kauteilen entfernten wir Herz, Lunge und Milz und beimpften damit Blutplatten, die wir 24 Stunden bei 37 Grad Celsius bebrüteten. Bei fast allen entwickelten sich Reinkulturen aus A-Streptokokken. Folglich waren unsere Versuchstiere durch die von uns applizierten Keime zu Grunde gegangen. Dies läßt den Schluß zu, daß die Schutzfunktion der Viridansstreptokokken keine wesentliche Rolle gegenüber virulenten A-Streptokokken spielt.

Einige Tage später wiederholten wir unseren ganzen Versuch wiederum mit insgesamt 90 Tieren. Ergebnisse s. Tab. VI. Wie ersichtlich ergab sich ein praktisch gleiches Resultat.

Nach diesen Versuchen in vivo interessierte uns das Verhalten der A-Streptokokken gegenüber Viridansstreptokokken in vitro. Wir prüften deshalb das Wachstum unserer Teststämme in Mischkulturen.

Vorversuche:

Ausgewählt wurden 5 Stämme der Viridansstreptokokken und 5 Stämme avirulenter A-Streptokokken, die serologisch als solche bestimmt wurden. Sie zeigten β -Hämolyse und waren beim Bacitracintest (v. WASIELEWSKI und MÜLLER, 41) hochempfindlich.

TABELLE V

Zeitliche Absterbeordnung und Keimnachweis von
verschiedenen Organen der infizierten Tiere

Gruppe I.					Gruppe II.				
Tiere vorbehandelt mit 200 I.E. Penicillin i.m. pro Maus. 7 Stunden danach Applikation von virulenten A-Streptokokken in 5%iger Mucinbouillon, 3 Trpf. oral und 1 Trpf. nasal/Maus.					Appliziert wurden virulente Keime von A-Streptokokken in 5%iger Mucinbouillon, 3 Tropf. oral und 1 Trpf. nasal/Maus.				
Tier. Nr.	Absterbezeit in Stunden	Abstriche von Herz Lunge Milz			Absterbezeit in Stunden	Abstriche von Herz Lunge Milz			
1	21 Std.	++++	++++	++++	25 Std.	+++	+++	++++	
2	22 "	+++	+++	++++	40 "	++++	++	+++	
3	40 "	++++	+++	+	40 "	+++	++	+++	
4	40 "	+++	+++	++	40 "	+	+	++	
5	40 "	++++	+++	+++	40 "	++	-	+++	
6	40 "	++++	+++	++++	40 "	++	+++	++++	

TABELLE V

(Fortsetzung)

Tier Nr.	Absterbezeit in Stunden	Abstriche von			Absterbezeit in Stunden	Abstriche von		
		Herz	Lunge	Milz		Herz	Lunge	Milz
7	40 Std.	++++	++++	++++	45 Std.	++++	++++	++++
8	41 "	++++	+++	++++	50 "	+++	++	+++
9	41 "	+++	++++	+++	50 "	nicht zu sezieren		
10	50 "	++++	+++	+++	64 "	++	+++	+++
11	50 "	++++	++++	+++	64 "	+++	+	++
12	64 "	+++	++++	++++	64 "	+++	+++	++++
13	64 "	++++	+++	++++	64 "	++	++++	+++
14	66 "	nicht zu sezieren			64 "	++++	+++	++++
15	90 "	+++	+++	+++	68 "	+++	+++	+++
16	90 "	+++	+++	++++	92 "	+++	++++	++++
17	90 "	++++	+++	+++	112 "	++++	+++	++++
18	90 "	++++	+++	+++	112 "	++++	++++	++++
19	116 "	+++	++++	++++	116 "	+++	+++	++++
20	136 "	-	-	-	136 "	++++	+++	++++
21	160 "	++++	+++	+++	136 "	++++	+++	++++
22	164 "	++++	+++	++++	144 "	++	++++	++
23	192 "	+++	++++	+++	144 "	+	+	++
24	195 "	+++	+++	+++	164 "	++++	++	++++
25	256 "	++++	++++	++++	188 "	+++	+++	++++
26	256 "	++++	++++	++++	208 "	++++	++++	++++
27	256 "	++++	+++	++++	256 "	nicht zu sezieren		
28	256 "	++++	+++	++	323 "	++++	++	++++
29	256 "	++	+++	+++	386 "	+++	++++	++++
30	261 "	++++	++	+++	nicht gestorben			
31	280 "	++	+++	+++	"	"	"	"
32	nicht gestorben				"	"	"	"
33	"	"	"	"	"	"	"	"
34	"	"	"	"	"	"	"	"
36	"	"	"	"	"	"	"	"
37	"	"	"	"	"	"	"	"
38	"	"	"	"	"	"	"	"
39	"	"	"	"	"	"	"	"

TABELLE V
(Fortsetzung)

Tier Nr.	Absterbezeit in Stunden	Abstriche von Herz Lunge Milz			Absterbezeit in Stunden	Abstriche von Herz Lunge Milz		
40		nicht gestorben				nicht gestorben		
41		"	"			"	"	
42		"	"			"	"	
43		"	"			"	"	
44		"	"			"	"	
45		"	"			"	"	

TABELLE VI

Zeitliche Absterbeordnung und Keimnachweis von
verschiedenen Organen der infizierten Tiere

Gruppe I

Tiere vorbehandelt mit 200 I. E. Penicillin i. m. pro Maus. 7 Stunden danach Applikation von virulenten A-Streptokokken in 5%iger Mucinbouillon, 3 Trpf. oral und 1 Trpf. nasal/Maus

Gruppe II

Appliziert wurden virulente Keime von A-Streptokokken in 5%iger Mucinbouillon 3 Trpf. und 1 Trpf. nasal/Maus

Tier Nr.	Absterbezeit in Stunden	Abstriche von Herz Lunge Milz			Absterbezeit in Stunden	Abstriche von Herz Lunge Milz		
1	15 Std.	++++	++++	++++	17 Std.	+++	+++	++++
2	21 "	+++	++	+++	20 "	++++	+++	++
3	39 "	++++	+++	+	21 "	+++	++	++
4	39 "	+++	+++	++	39 "	+	+	++
5	39 "	++++	+++	+++	39 "	++	-	+
6	40 "	++++	+++	+++	39 "	++	+++	++++
7	63 "	++++	++++	++++	39 "	++++	++++	++++
8	64 "	++++	+++	++++	39 "	+++	++	+++
9	69 "	+++	++++	+++	40 "	nicht zu sezieren		

TABELLE VI

(Fortsetzung)

Tier Nr.	Absterbezeit in Stunden	Abstriche von			Absterbezeit in Stunden	Abstriche von		
		Herz	Lunge	Milz		Herz	Lunge	Milz
10	72 Std.	++++	+++	+++	41 Std.	++	+++	+++
11	87 "	++++	++++	+++	42 "	++	+	++
12	93 "	+++	++++	++++	44 "	+++	+++	++++
13	159 "	++++	+++	++++	44 "	++	++++	+++
14	160 "	nicht zu sezieren			63 "	++++	+++	++++
15	183 "	+++	+++	+++	87 "	+++	+++	+++
16	183 "	+++	+++	++++	87 "	+++	++++	++++
17	183 "	++++	+++	+++	87 "	++++	+++	++++
18	133 "	++++	+++	+++	88 "	++++	++++	++++
19	139 "	+++	++++	++++	91 "	+++	+++	++++
20	190 "	-	-	-	91 "	++++	+++	++++
21	211 "	++++	+++	+++	111 "	++++	+++	++++
22	231 "	++++	+++	++++	111 "	++	++++	+++
23	231 "	+++	++++	+++	183 "	+	+	++
24	255 "	+++	+++	+++	183 "	++++	++++	++++
25	255 "	++++	++++	++++	183 "	+++	+++	++++
26	255 "	++++	++++	+++	nicht gestorben			
27	272 "	++++	+++	++++				
28	nicht gestorben							
29	"	"			"	"		
30	"	"			"	"		
32	"	"			"	"		
33	"	"			"	"		
34	"	"			"	"		
35	"	"			"	"		
36	"	"			"	"		
37	"	"			"	"		
38	"	"			"	"		
39	"	"			"	"		
40	"	"			"	"		
41	"	"			"	"		
42	"	"			"	"		
43	"	"			"	"		
44	"	"			"	"		
45	"	"			"	"		

NÄHRMEDIEN

Bouillon:

1 000 ccm Fleischwasser s. u.

10 g Pepton

5 g Kochsalz

Die Reagenzien werden im Dampf bis zur Lösung der Zusätze gekocht und anschließend mit HCl oder NaOH auf den gewünschten pH-Wert eingestellt. Das Ganze wird nochmals bis zum Siedepunkt erhitzt und der pH-Wert nachkontrolliert. Die Sterilisation erfolgt bei 120 Grad Celsius 15-20 Minuten lang.

Fleischwasser:

Das Fleisch wird zerkleinert und mit der doppelten Gewichtsmenge Wasser über Nacht bei 4-6 Grad Celsius stehen gelassen. Dann wird das Ganze auf 45-50 Grad Celsius erwärmt, die Temperatur eine bis mehr Stunden gehalten, danach 1/2 Std. gekocht, abgekühlt, das Ganze durch ein doppeltes Filter filtriert. Die Fleischreste werden ausgepreßt, das Filtrat auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt mit Aqua. dest.

Traubenzuckerbouillon:

Bouillon + 2% Traubenzucker.

Serum - Bouillon:

Bouillon + 20 % Serum.

Na - Thioglykolatbouillon:

Bouillon + 0,1 % Na-Thioglykolat.

Als flüssige Medien nahmen wir Bouillon, 2%ige Traubenzuckerbouillon, 20 %ige Serumbouillon oder reines Serum (Medienzusammenstellung s. S. 22), jedes zu 5 ccm im Reagensglas. Danach beschickten wir jedes Röhrchen mit 0,05 ccm einer 20 Stunden alter Bouillonkultur eines A-Streptokokkenstammes und 0,05 ccm einer gleichalten Bouillonkultur eines Stammes der Viridansstreptokokken. Nach 4, 8, 24 u. 48 stündiger aerober Bebrütung der Misch-

kulturen bei 37 Grad Celsius entnehmen wir jedem Medium eine Öse Material und beimpften Blutplatten damit, die wir wiederum 24 Stunden in den Brutschrank stellten. Die Auswertung dieser Platten ergab folgendes:

TABELLE VII

Wachstum von Viridansstreptokokken bzw. A-Streptokokken
bei gleichzeitiger Einsaat aus
20 std. Bouillonkulturen, aerobe Bebrütung

Medium	Zeit	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Bouillon	nach 4 Std.	++	++
"	" 8 "	+++	(+)
"	" 24 "	-	+++
"	" 48 "	-	+++
2% Tbz. - Bouillon	nach 4 Std.	++	+
"	" 8 "	+++	+
"	" 24 "	(+)	+++
"	" 48 "	-	-
20% Serum- Bouillon	nach 4 Std.	++	++
"	" 8 "	+	++
"	" 24 "	(+)	++
"	" 48 "	(+)	++
Reines Serum	nach 4 Std.	(+)	+++
"	" 8 "	-	+++
"	" 24 "	-	++
"	" 48 "	-	+

Zeichenerklärung:

- = kein Wachstum
- (+) = vereinzelt Kolonien
- + = geringe Anzahl von Kolonien
- ++ = mäßig viel Kolonien
- +++ = viel Kolonien

Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß in jedem der von uns gewählten Medien der A-Streptococcus vorherrschte. Der Viridansstreptococcus war entweder kaum oder gar nicht zu finden. Um dem Viridansstreptococcus günstigere Lebensbedingungen zu schaffen, gaben wir ihm einen Wachstumsvorsprung von 4 Stunden. Aber unsere Ergebnisse zeigten, daß auch hier das Wachstum des A-Streptokokkenstammes nach einer Zeit von 3-12 Stunden vorherrschte.

Ergebnis:

TABELLE VIII

Wachstum von Viridansstreptokokken bzw. A-Streptokokken
bei einem Wachstumsvorsprung der ersteren
von 4 Stunden, aerobe Bebrütung

Medium	Zeit		Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Bouillon	nach	4 Std.	+++	+
"	"	8 "	++	++
"	"	24 "	++	+++
"	"	48 "	(+)	+++
2% Tbz. -	nach	4 Std.	++	+
Bouillon	"	8 "	++	++
"	"	24 "	-	-
"	"	48 "	-	-
20% Serum -	nach	4 Std.	+++	+
Bouillon	"	8 "	++	+
"	"	24 "	+	+++
"	"	48 "	(+)	++
Reines	nach	4 Std.	+-	++
Serum	"	8 "	(+)	++
"	"	24 "	-	++
"	"	48 "	-	+

4 Stunden nachdem wir die Viridansstreptokokken eingimpft hatten, gaben wir die gleiche Menge A-Streptokokken dazu. Nach weiteren 4, 8, 24 u. 48 Stunden entnahmen wir Material und beimpften Blutplatten damit.

Dann gingen wir dazu über, unsere Vorversuche durch anaerobe Bebrütung der Medien fortzusetzen. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche. An Stelle der vorangegangenen Medien nahmen wir Natriumthioglykolatbouillon (s. S. 22), 2%ige Traubenzuckernatriumthioglykolatbouillon oder 20%ige Serumnatriumthioglykolatbouillon. Die Bebrütung wurde im Anaerobiertopf durchgeführt.

TABELLE IX
III. Vorversuch

Wachstum von Viridansstreptokokken bzw. A-Streptokokken
bei gleichzeitiger Einsaat aus
20 std. Bouillonkulturen, anaerobe Bebrütung

Medium	Zeit		Viridansstreptok.	A-Streptokokken
Na-Thioglykolat- bouillon	nach	4 Std.	+++	++
	"	8 "	+	+++
	"	24 "	-	+++
	"	48 "	-	++
2% Tbz.-Na- Thioglykolat- bouillon	nach	4 Std.	+++	+
	"	8 "	++	++
	"	24 "	-	++
	"	48 "	-	-
20% Serum-Na- Thioglykolat- bouillon	nach	4 Std.	+	+++
	"	8 "	-	+++
	"	24 "	-	+
	"	48 "	-	-

TABELLE X
IV. Vorversuch

Wachstum von Viridansstreptokokken bzw. A-Streptokokken
bei einem Wachstumsvorsprung der ersteren
von 4 Stunden, anaerobe Bebrütung

Medium	Zeit		Viridansstreptok.	A-Streptokokken
Na-Thioglykolat- bouillon	nach	4 Std.	++	+
	"	8 "	+	++
	"	24 "	-	+++
	"	48 "	-	+++
2% Tbz. -Na- Thioglykolat- bouillon	nach	4 Std.	++	++
	"	3 "	+	+++
	"	24 "	-	+++
	"	48 "	-	+
20% Serum-Na- Thioglykolat- bouillon	nach	4 Std.	(+)	+++
	"	8 "	(+)	+++
	"	24 "	-	++
	"	48 "	-	+++

Auch hier zeigte es sich, daß der A-Streptococcus über das stärkere Potential verfügt.

In einer weiteren Versuchsserie prüften wir das quantitative Wachstum der Mischkultur nicht nur mit groben Abstufungen (+-+++), sondern durch Auszählung. Das Einsaatverhältnis betrug 1:100. Nach 24 stündiger Bebrütung der Mischkulturen beimpften wir Blutplatten mit Verdünnungen 1:1 000 000 und 1:10 000 000, und zählten nach weiteren 24 Stunden, die auf den Blutplatten gewachsenen Kolonien. Tab. XI u. XII Kurven I. u. II.

TABELLE XI

Zahl der Viridans- resp. A-Streptokokken (avirulente Form) nach 24 std. Bebrütung der Mischkulturen. (Einsaatverhältnis 1 : 100; gleichzeitige Einsaat, Beimpfung der Blutplatten mit Verdünnungen 10^{-6})

Aerobe Bebrütung

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Bouillon	1	3 Kolonien	104 Kolonien
"	2	4 "	36 "
"	3	6 "	85 "
"	4	18 "	198 "
"	5	6 "	200 "
2 % Tbz. -	1	0 "	0 "
Bouillon	2	0 "	2 "
"	3	0 "	3 "
"	4	0 "	76 "
"	5	0 "	191 "
20 % Serum-	1	3 "	200 "
Bouillon	2	0 "	158 "
"	3	0 "	176 "
"	4	18 "	>200 "
"	5	2 "	>200 "
Reines Serum	1	0 "	12 "
"	2	0 "	33 "
"	3	2 "	36 "
"	4	0 "	20 "
"	5	0 "	12 "

Anaerobe Bebrütung

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Na-Thiogly- kolat bouillon	1	6 Kolonien	114 Kolonien
	2	1 "	148 "
	3	2 "	200 "
	4	7 "	82 "
	5	0 "	21 "
2% Tbz. - Na- Thioglykolat- bouillon	1	0 "	0 "
	2	0 "	5 "
	3	9 "	159 "
	4	0 "	70 "
	5	0 "	4 "
20% Serum-Na- Thioglykolat bouillon	1	1 "	13 "
	2	1 "	168 "
	3	0 "	200 "
	4	6 "	196 "
	5	8 "	200 "

TABELLE XII

Zahl der Viridans-resp. A-Streptokokken (avirulente Form, nach 24 std. Bebrütung der Mischkulturen. (Einsaatverhältnis 1 : 100, Wachstumsvorsprung der Viridansstreptokokken 4 Stunden. Beimpfung der Blutplatten mit Verdünnungen 10^{-6})

Anaerobe Bebrütung

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Bouillon	1	8 Kolonien	52 Kolonien
"	2	8 "	82 "
"	3	11 "	99 "
"	4	15 "	179 "
"	5	16 "	200 "

Aerobe Bebrütung
(Fortsetzung)

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
2% Tbz. -	1	0 Kolonien	64 Kolonien
Bouillon	2	0 "	0 "
"	3	0 "	0 "
"	4	0 "	98 "
"	5	0 "	0 "
20% Serum-	1	18 "	> 200 "
Bouillon	2	3 "	> 200 "
"	3	6 "	> 200 "
"	4	11 "	> 200 "
"	5	0 "	> 200 "
Reines Serum	1	1 "	168 "
"	2	0 "	11 "
"	3	0 "	13 "
"	4	6 "	89 "
"	5	0 "	15 "

Anaerobe Bebrütung

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Na-Thiogly-	1	4 Kolonien	58 Kolonien
kolat-	2	6 "	104 "
bouillon	3	7 "	176 "
	4	7 "	200 "
	5	0 "	0 "
2% Tbz. - Na-	1	0 "	0 "
Thioglykolat	2	0 "	112 "
bouillon	3	0 "	200 "
	4	0 "	182 "
	5	0 "	0 "
20% Serum-Na-	1	2 "	94 "
Thioglykolat-	2	0 "	98 "
bouillon	3	1 "	> 200 "
	4	10 "	> 200 "
	5	0 "	> 200 "

TABELLE XIII

Zahl der Viridans- resp. A-Streptokokken (virulente Form) nach 24 std.
 Bebrütung der Mischkulturen (Einsaatverhältnis 1:100 gleichzeitige Einsaat,
 Beimpfung der Blutplatten mit Verdünnungen 10^{-6})

Aerobe Bebrütung

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken		A-Streptokokken	
Bouillon	1	0	Kolonien	200	Kolonien
"	2	1	"	92	"
"	3	2	"	107	"
"	4	7	"	165	"
"	5	1	"	60	"
2 % Tbz. -	1	0	"	1	"
Bouillon	2	0	"	33	"
"	3	0	"	53	"
"	4	0	"	85	"
"	5	0	"	13	"
20 % Serum -	1	22	"	200	"
Bouillon	2	1	"	48	"
"	3	1	"	67	"
"	4	26	"	200	"
"	5	0	"	178	"
Reines Serum	1	0	"	22	"
"	2	0	"	18	"
"	3	0	"	19	"
"	4	2	"	47	"
"	5	1	"	24	"

Anaerobe Bebrütung

Medium	Stamm Nr.	Viridansstreptokokken	A-Streptokokken
Na-Thio-	1	0 Kolonien	86 Kolonien
glykolat-	2	3 "	93 "
Bouillon	3	4 "	94 "
	4	9 "	200 "
	5	7 "	82 "
2% Tbz.-Na-	1	0 "	0 "
Thioglykolat	2	0 "	64 "
Bouillon	3	- "	- "
	4	0 "	92 "
	5	0 "	0 "
20% Serum-Na-	1	2 "	30 "
Thioglykolat	2	3 "	56 "
Bouillon	3	1 "	> 200 "
	4	0 "	> 200 "
	5	1 "	12 "

Hierbei zeigte sich prinzipiell das gleiche Ergebnis wie bei den entsprechenden vorangegangenen Versuchen, wobei jedoch diesmal zahlenmäßige Angaben gemacht werden konnten. In einer letzten Versuchsreihe wiederholten wir den ganzen Versuch mit virulenten A-Streptokokken (gleicher Stamm) und kamen zu einem praktisch sich entsprechenden Ergebnis, wobei es gleichgültig war, welches Medium verwandt und ob unter aeroben oder anaeroben Bedingungen bebrütet wurde. Tab. XIII Kurve III.

ZUSAMMENFASSUNG

Die uns in der vorliegenden Arbeit interessierende Frage war in erster Linie die nach einer Schutzwirkung der sog. vergrünenden Streptokokken - also des *Streptococcus viridans* - mitis - gegenüber eingedrungenen virulenten Fremdkörpern, wozu uns als Modell die hämolysierenden Streptokokken der serologischen Gruppe A dienten. Wir konnten weder in unseren in vitro noch in den in vivo Versuchen einen Anhalt für eine solche Schutzfunktion finden. In den Reagensglasversuchen haben wir anhand des Wachstumsverhaltens der jeweili-

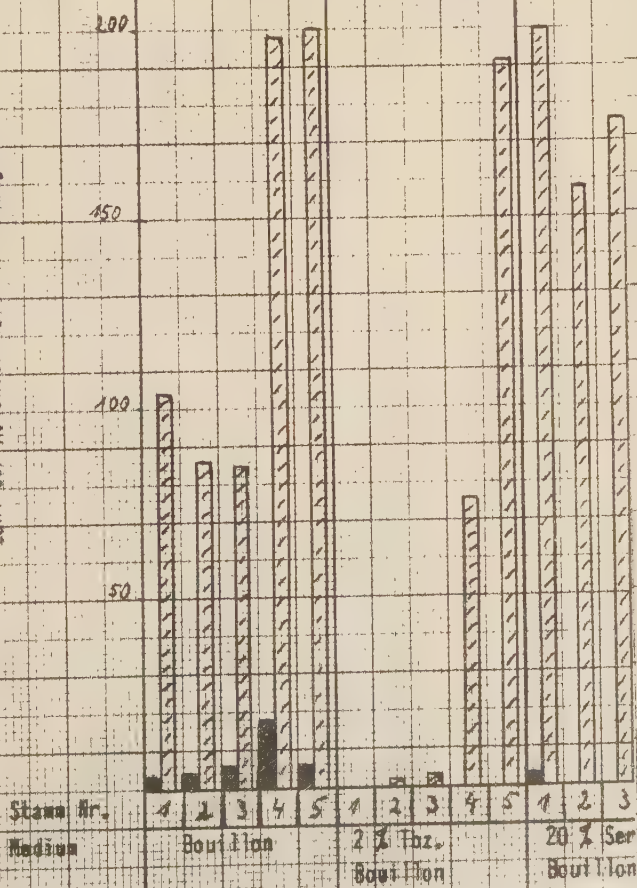
gen Testkeime in der Mischkultur nicht feststellen können, daß die verwendeten Viridansstreptokokkenstämme antagonistisch das Wachstum der einzelnen A-Streptokokkenstämme negativ beeinflussen. Es schien uns sogar das antiagonistische Potential der A-Streptokokken größer, als das der Viridansstreptokokken; eine Beobachtung, die von zu variierenden Milieufaktoren (Nährbodenzusammensetzung, aerobe bzw. anaerobe Bebrütung) unabhängig war. Andererseits ist die Zahl der geprüften Stämme noch zu klein, um in diesem Verhalten eine Gesetzmäßigkeit zu erblicken. Jedenfalls ließ sich aus diesen Befunden keine Grundlage für die meist angenommene Infektionsschutzwirkung der vergrünenden Streptokokken ableiten. Die oben erwähnten Resultate stehen im Einklang mit unseren Beobachtungen im Tierversuch. In beiden Versuchsserien war ein Infektionsschutz beim experimentellen Mucosa-infekt mit A-Streptokokken durch den Viridansstreptokokkenanteil der Schleimhautflora nicht zu beobachten. Sowohl die Letalitätsquote als auch die zeitliche Absterbeordnung entsprachen sich beim Versuchs- und Kontrolltierkollektiv.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang der Befund, daß die avirulente Form des gleichen A-Streptokokkenstammes nach der Applikation in die Mäuseschnauze innerhalb von 9-12 Stunden verschwindet. Dieser Befund spricht dafür, daß im Verhalten zwischen virulenten und avirulenten Keimen, beim Auftreten auf eine keimbesiedelte Mucosa, Unterschiede bestehen. Für das Haftvermögen eines virulenten Keimes auf einer solchen keimbesiedelten Oberfläche sind andere Faktoren, wie z. B. der Funktionszustand der Schleimhaut, die Gegenwart von Rezeptoren resp. Antikörpern, verantwortlich; beim Ansiedlungsvermögen eines avirulenten Keimes oder gar eines Saprophyten ist neben den allgemeinen Lebensvoraussetzungen (Temperatur, pH, Nährstoffe usw.) wohl doch das antagonistische Potential gegenüber den Schleimhautsaprophyten von Bedeutung.

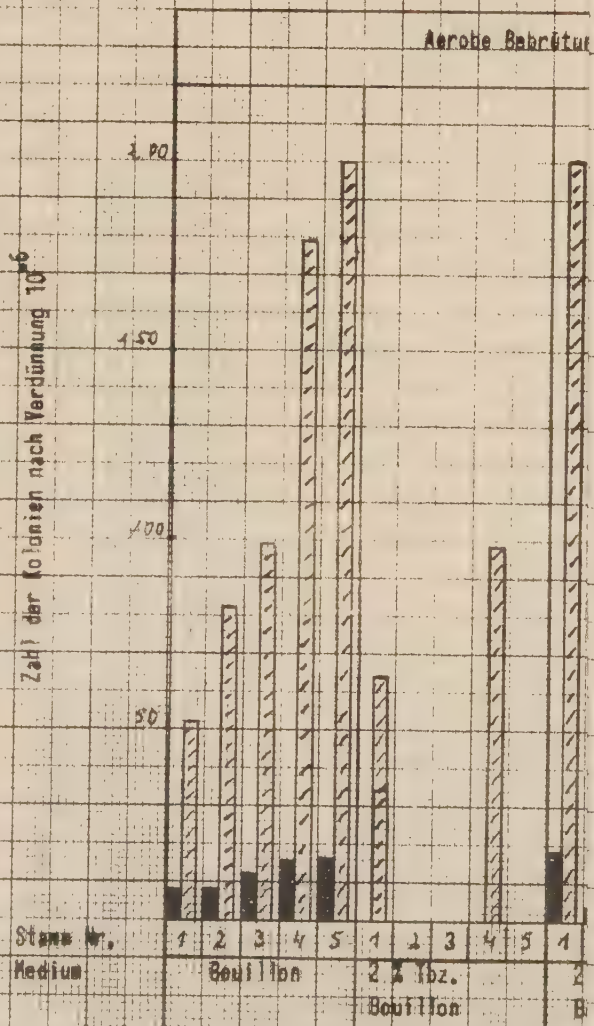
Zahl der Viridans- resp.
der Mischkulturen (Ein)

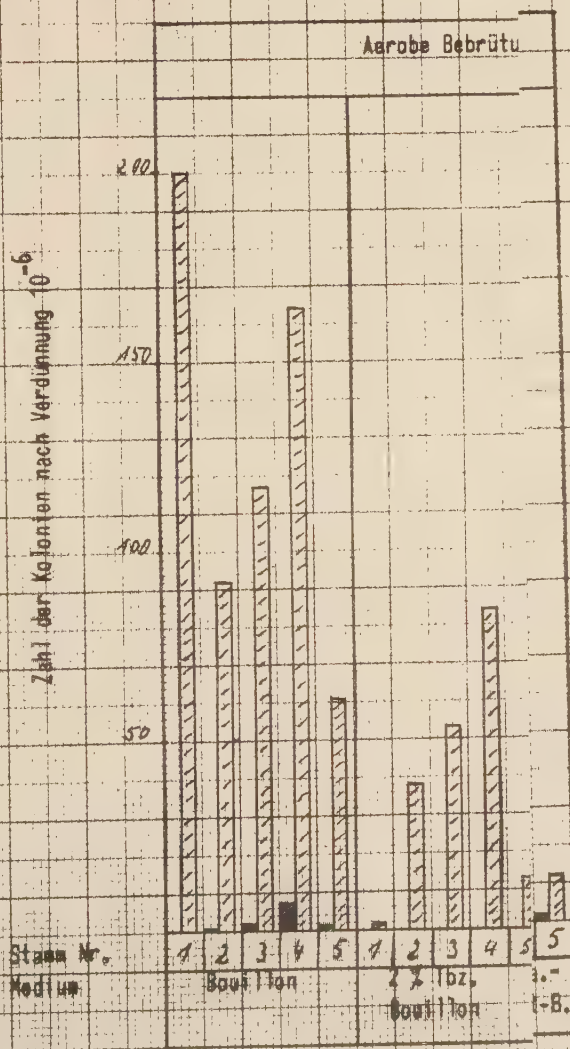
Aerobe Bebrütung

Zahl der Kolonien nach Verdünnung 10^{-6}



Zahl der Viridans-
Mischkulturen. (Ei



[illegible]

10. Dold, H. Die Bakterien-Inhibinwirkung (bakteriostatische Wirkung) sterilen Submaxillarspeichels des Hundes
Z. Hyg. 124, 519-530 (1943)
11. Dold, H. Der bakterienantagonistische Anteil an der keim-schädigenden Wirkung des Speichels (der Mundhöhlenflüssigkeit)
Z. Hyg. 124, 579-596 (1943)
12. Dold, H. Die Inhibition (Keimvermehrungshemmung) als Abwehrmittel der nasalen Schleimhaut gegen Infektion
Z. Hyg. 124, 598-605 (1943)
13. Dold, H. Die antimikrobielle (inhibierende und modifizierende) Funktion der Sekrete und ihre Bedeutung.
Z. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. 114, 327-343 (1957)
14. Guthof, O. Wandlung des Streptococcus-salivarius-Begriffes?
Arch. Hag. 133, 299-307 (1950)
15. Guthof, O. Die Selenit-Indikatorplatte, ein Hilfsmittel zur Differenzierung von Streptokokken
Zb. Bakter. I. Orig. 153, 87-94 (1952)
16. Guthof, O. Über eine neue serologische Gruppe alphahae-molytischer Streptokokken (serologische Gruppe Q)
Zbl. Bakter. I. Orig. 164, 60-63 (1955)
17. Guthof, O. Über pathogene "vergrünende Streptokokken"
Zbl. Bakter. I. Orig. 166, 553-564 (1956)
18. Guthof, O. Beitrag zur Bakteriologie dentogener Abszesse
D. Z. Z. 12, 720-725 (1957)
19. Hackenthal, H., Bierkowski, E. Streptokokkenstudien VI. Der Mischinfekt im flüssigen Nährmedium II
Zbl. Bakter. I. Orig. 159, 420-424 (1953)

20. Hackenthal, H., Streptokokkenstudien VII. Der Mischinfekt im
Bierkowski, E. flüssigen Nährmedium III
Zbl. Bakter. I. Orig. 159, 508-521 (1953)
21. Hegemann, F. Neue Versuche zur Klärung der keimschädigen-
den Wirkung des menschlichen Speichels.
Z. Hyg. 124, 202-210 (1943)
22. Hegemann, F. Über einen vom menschlichen Speichel erzeug-
ten antibiotischen Stoff
Z. Hyg. 131, 241-258 (1950)
23. Kliewe, H., Begriff und Wesen der Pathogenität, Infektiosi-
v. Wasielewski, E. tät und Virulenz von Bakterien
Ärztl. Forsch. 11, I 165-179 (1957)
24. Lammers, Th. Bakteriologische Probleme der Mundhöhle
Zbl. Bakter. I. Orig. 157, 110-112 (1951)
25. Lammers, Th. Nährbodeneigenschaften der Mundhöhle und ihre
klinische Bedeutung
Das Dtsch. Zahnärztebl. 18, 1-5 (1953)
26. Lammers, Th. Störungen der bakteriellen Symbiose im Bereich
der Mundhöhle
Z. Laryngologie, Rhinologie, Otologie 37,
76-85 (1958)
27. Lancefield, R. C. in Maclyn Mc. Carty: Streptococcal Infections
New York 1954
28. Pillemer, L., The Properdin-System and Immunity
Blum, L., Lepow. I. Demonstration and Isolation of a new Serum
I. H., Ross, O. A. Protein and its role in Immune Phenomena
Todd, E. W. and Science 120, 279-285 (1954)
Wardlaw, A. C.
29. Pillemer, L., The Properdin-System and Immunity
Schoenberg, M. D., II. Interaction of the Properdin-System with
Blum, L., Wurzel, L. polysaccharides Science 122, 545-549 (1955)

30. Pillemer, L., Blum, The Properdin-System and Immunity
L., Lepow, I. H., III. The Zymosan assay of Properdin
Wurz, L., Todd, E. W. J. exp. Med. 103, 1-13 (1956)
31. Pillemer, L. The Properdin-System
Trans. New York Acad. Sci II, 17, 526-530
(1954/55)
32. Prica, M. Über die Frage der antibakteriellen Speichel-
wirkung auf die kapseltragenden Bakterien
Z. Hyg. 119, 306-321 (1937)
33. Seelemann, M. Die Biologie der Streptokokken
Nürnberg 1954
34. Seelemann, M., Biologie, Klassifizierung und Nomenklatur der
Obiger, G. sog. vergrünenden Streptokokken
Nürnberg 1958
35. Wardlow, L. The Properdin-System and Immunity
Pillemer, L. V. The bactericidal activity of Properdin-System
J. exp. Med. 104, 707, (1956)
36. v. Wasielewski, E. Das Virulenzproblem der A-Streptokokken un-
ter dem Blickpunkt der Streptokokkenfibrinolyse
Zbl. Bakter. I. Orig. 166, 566-593 (1956)
37. v. Wasielewski, E. Nucleaseaktivität und Virulenz von A-Strepto-
kokken
Arch. Hyg. 140, 581-596 (1956) und Nachtrag
Arch. Hyg. 141, 110 (1957)
38. v. Wasielewski, E. Weiterer experimenteller Beitrag zur Bedeutung
einiger Invasionsstoffe für das Virulenzverhalten
von A-Streptokokken
Zbl. Bakter. I. Orig. 167, 585-591 (1957)
39. v. Wasielewski, E. Generationszeit und Virulenz von A-Streptokokken
Arch. Hyg. 141, 436-444 (1957)
40. v. Wasielewski, E. Die Virulenz von A-Streptokokken im Verlauf
verschiedener Wachstumsphasen
Z. Hyg. 144, 152-163 (1957)
41. v. Wasielewski, E. Zur Gruppenklassifizierung der Streptokokken
Müller, W. mit Hilfe des Bacitracintestes
Das Ärztl. Laboratorium III 9, 295-300 (1957)

An dieser Stelle darf ich Herrn Prof. Dr. Kliewe meinen besten Dank aussprechen für die Überlassung des Arbeitsplatzes in seinem Institut. Weiterhin gilt meine herzlichste Dankbarkeit Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. von Wasielewski für die erteilten Ratschläge bei der Auswahl des Themas.

LEBENS LAUF

Am 6.4.1933 wurde ich als Tochter des Sonderschullehrers Wilhelm Gieg und seiner Ehefrau Johanna, geb. Stark, in Mainz geboren. Meine Kindheit verlebte ich im Elternhause zu Mainz. In dieser Stadt besuchte ich ab Ostern 1939 vier Jahre lang die Grundschule. Vom Sommer 1943 bis zum 21. September 1944 gehörte ich der Frauenlobschule Mainz an. An diesem Tage wurden wir ausgebombt und nach Dalheim, Rheinhessen evakuiert. Dort besuchte ich bis zum Oktober 1945 die Volksschule. Anschliessend trat ich in die Oberschule für Jungen Oppenheim ein, dem jetzigen Neusprachlichen Gymnasium. Dort legte ich im März 1952 die Reifeprüfung ab. Am 17. Juli 1953 bestand ich das Staatsexamen als med. techn. Assistentin bei Herrn Prof. Dr. Kliewe, Mainz. Im November des gleichen Jahres begann ich das Medizinstudium in Mainz, woselbst ich am 26.4.1956 das Physikum und am 6.6.1959 das Staatsexamen bestand.

